

# 4

特集 糖尿病第6の合併症：歯周病

## 歯周病と糖尿病の相互作用のメカニズム

曾我賢彦<sup>1)</sup>，西村英紀<sup>2)</sup>

1) 岡山大学病院 歯周科 助教，周術期管理センター歯科部門 部門長(併任)

2) 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 健康増進歯学分野 教授

近年，歯周病は，単に口腔局所の感染症としてのみではなく，生体における軽微な慢性炎症性疾患として捉えられるようになった。糖尿病患者は健常者と比較して，種々の機序で細菌感染に対して過剰に反応し，結果的に歯周病は重症化する。一方，このようにして重症化した歯周病，あるいはそれによって惹起される慢性炎症は，逆に糖尿病をさらに悪化させる。インスリン感受性を低下させ(すなわちインスリン抵抗性を亢進させ)，代償性の高インスリン血症を誘発させる一因となると考えられる。このことは歯周病が，血糖コントロールを悪化させるのみならず，糖尿病性血管合併症のリスクファクターとなりうる可能性をも示している。さらに最近の研究から，軽微な慢性炎症が，動脈硬化症の重要なリスクファクターである腎機能異常や糖尿病性脂質代謝異常を促進することが示唆されている。これらの糖尿病合併症は，最終的に糖尿病患者における冠状動脈性心疾患のリスクを高める。

本稿では，歯周病と糖尿病あるいは糖尿病合併症との双方向性の関連について，筆者らが行ってきた研究成果を，その想定メカニズムを中心に紹介する。

### 糖尿病患者における歯周病の病因・病態研究の歴史

疫学研究から，糖尿病と歯周病の重症化との関連は明らかである。しかし，この事実を説明する詳細な機序はいまだ不明な点が多い。従来，高血糖が口渴を引き起こして口腔の自浄作用を低下させること，歯周病原性細菌を繁殖しやすくすること，白血球の機能低下を招くこと，さらには組織の修復力を低下させることなどが，糖尿病患者における歯周病の重症化の原因とされてきた。

2型糖尿病は生活習慣病という側面が大きいことから，糖尿病患者における歯周病の進行の要因を生活習慣に求める向きもある。確かに歯周病の進行は生活習慣などの環境要因に左右される面は大きいものの，宿主要因の関与も大きく，事実1型糖尿病でも歯周病罹患率は上昇す

ることから，生活習慣のみでは説明がつかない。

高血糖は好中球機能を低下させるため，歯周病が重症化する主な原因ではないかとも考えられてきた。しかし，筆者らは多くの血液悪性疾患患者(白血病や再生不良性貧血など)の歯周病治療を血液内科と連携して行ってきたが，たとえば再生不良性貧血などで，きわめて好中球が低値で長期に経過している患者において，健常者と比べて歯周炎の極端な進行がみられた経験は少ない。一方で，確かに周期性好中球減少症や白血球粘着異常症の患者ではきわめて重篤な歯周炎を経験しているため，好中球機能が歯周病の重症化に影響することは事実かもしれないが，糖尿病によって好中球が受ける機能低下は血液疾患のそれよりは軽度であると考えられることから，好中球機能単独で，糖尿病患者における歯周炎の重症化を説明することは困難であると感じる。

高血糖に伴い糖要求性の高い特異菌が増殖し，歯周病

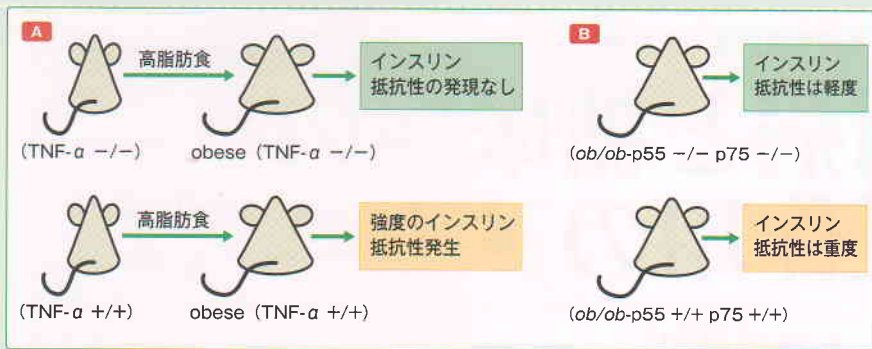


図1 TNF- $\alpha$ によるインスリン抵抗性の惹起(文献2より抜粋)  
 肥満が惹起するインスリン抵抗性にTNF- $\alpha$ が関与する事実は、(A) TNF- $\alpha$ のノックアウトマウスと(B) TNF- $\alpha$ レセプターのノックアウト肥満マウス(*ob/ob*)による研究で決定的になった。A: TNF- $\alpha$ のノックアウトマウスに高脂肪食を与えて肥満にしてもインスリン抵抗性は発現しないが、正常マウスに高脂肪食を与えて肥満にすると、インスリン抵抗性が惹起された。/ B: TNF- $\alpha$ レセプターのノックアウト肥満マウス(*ob/ob*)では、インスリン抵抗性が顕著に惹起されなかった。TNF- $\alpha$ レセプターを発現する肥満マウス(*ob/ob*)では、インスリン抵抗性が顕著に惹起された。TNF- $\alpha$ は、受容体を介してインスリン抵抗性を引き起こす事実が決定的になった。

の進行を助長するとの説も提唱されたが、その後、糖尿病患者の歯周病巣の菌叢は非糖尿病患者のそれと変わらないとするデータも報告され、現在では特異感染説は否定的である。また、創傷治癒遅延による感染の助長がかかわるとの考えもあるが、これはむしろ、疾患が進行した後にさらに進行を促進する場合であろうと考えられる。

現在ではむしろ、高血糖や肥満に伴う過剰な炎症反応が誘因ではないかと考えられるようになった。過剰な自然免疫応答性が1型、2型糖尿病患者および肥満患者における歯周病の重症化に関与しているのではないかと考えられている。このメカニズムの詳細は、後述の、筆者らが行った歯周病と糖尿病、あるいは糖尿病合併症の間にある関連性が双方向性であることを示唆する研究結果で説明しよう。まず筆者らが進めてきた研究を紹介し、その後、糖尿病患者における歯周病の病因・病態を、糖尿病合併症のひとつとして、すなわち「第6の合併症」として論じる。

## 歯周病と糖尿病との双方向性の関連

### 2型糖尿病患者への歯周病治療介入研究：歯周病はインスリン抵抗性を介して血糖コントロールに影響する

アリゾナ州在住のピマ・インディアンは、世界で最も高頻度に2型糖尿病を発症(成人のおよそ半数が発症する)する民族として知られる。今から10年前、ピマ・インディアンの2型糖尿病患者を対象として、2型糖尿病患者の歯周炎を抗菌的に治療することでグリコヘモグロビン(HbA1c)値が改善するとの報告がなされた<sup>1)</sup>。仮にそうであるとすると、機序を解明することが重要と考えて、筆者らも検討を始めた。

現在、2型糖尿病患者が激増している背景に、インスリン抵抗性の亢進が誘因として関与することは疑いないと考えられている。日本人の2型糖尿病は、従来インスリン分泌不全を主な発症基盤とするものが多いと考えられていたが、患者数が激増していることを説明するうえで、インスリン抵抗性の関与なしでは説明がつかない。またピマ・インディアンの糖尿病は、高度なインスリン抵抗性を呈することが知られている。

インスリン抵抗性の発生機序として、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ : TNF- $\alpha$ )が注目されてきた。肥満患者の内臓脂肪組織にはTNF- $\alpha$ が強く発現しており、TNF- $\alpha$ を実験動物に接種することでインスリン抵抗性が惹起されることから、TNF- $\alpha$ が肥満者におけるインスリン抵抗性の原因分子ではないかと推察されていた。またTNF- $\alpha$ は、脂肪分解を促進すること、また、その結果遊離した遊離脂肪酸がさらにインスリン抵抗性を惹起することが知られている。実際、TNF- $\alpha$ ノックアウトマウスに高脂肪食を与えて肥満にしても、あるいは肥満マウス(*ob/ob*)とTNF受容体欠損マウス(*p55 -/- p75 -/-*)を掛け合わせて肥満でTNF受容体を欠損したマウスを作成しても、インスリン抵抗性が顕著に引き起こされることはなかったことから、TNF- $\alpha$ は受容体を介してインスリン抵抗性を引き起こす事実が決定的となった<sup>2)</sup>(図1)。

通常では、インスリン刺激によってインスリン受容体下流に存在する基質IRSのチロシン残基がリン酸化されることでインスリンシグナルが伝達され、グルコース担体であるGLUTが細胞膜上に移動し、細胞外のグルコースを細胞内に取り込む<sup>3)</sup>。しかし、TNF- $\alpha$ がIRSのチロシン残基の代わりにセリン残基をリン酸化するため、結果的にチロシン残基のリン酸化が阻害されてインスリンシグナルが障害される、というモデルが提唱された<sup>4,5)</sup>(図2)。

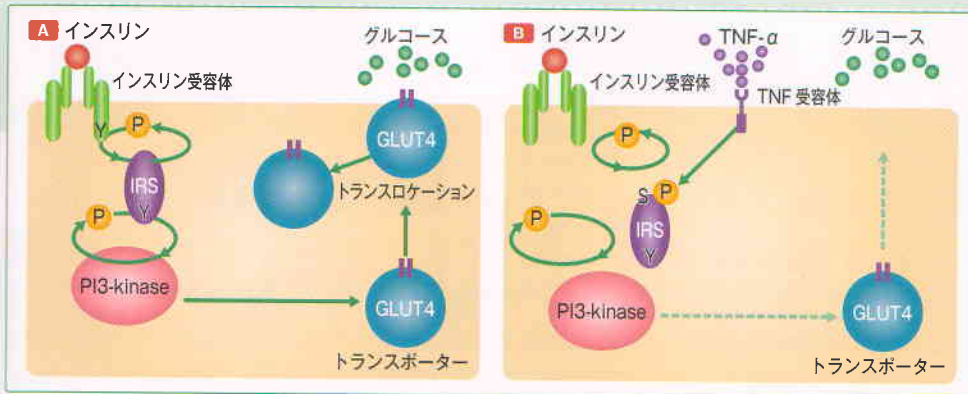


図2 インスリン刺激によるシグナル伝達(A)と、TNF- $\alpha$ がインスリン抵抗性を引き起こす想定メカニズム(B) (文献3~5を基に作成した文献6の図改変)

通常、インスリン刺激によってインスリン受容体下流に存在する基質IRSのチロシン残基がリン酸化されることでインスリンシグナルが伝達され、グルコース担体であるGLUT4が細胞膜上に移動し、細胞外のグルコースを細胞内に取り込む(A)ところを、TNF- $\alpha$ はIRSのチロシン残基の代わりにセリン残基をリン酸化するため、結果的にチロシン残基のリン酸化が阻害されてインスリンシグナルが障害される(B)。

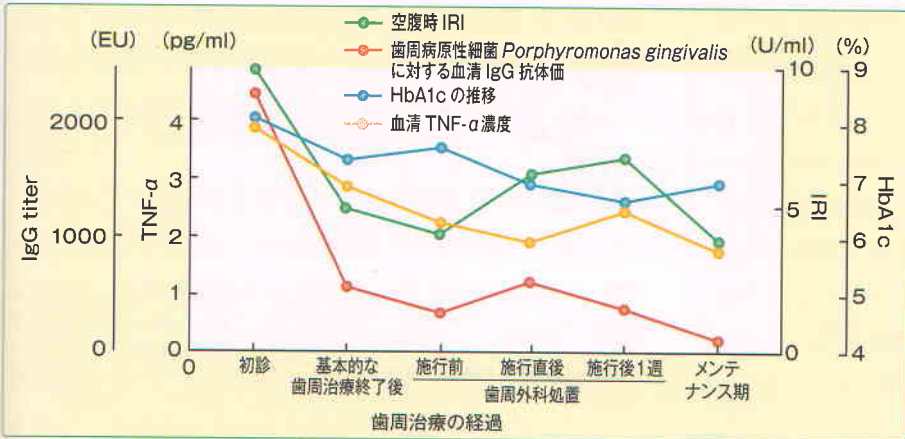


図3 重度歯周病を有する2型糖尿病患者に積極的な歯周病治療を行った一例における、歯周病原性細菌 *Porphyromonas gingivalis* に対する血清IgG抗体価、血清TNF- $\alpha$ 濃度、空腹時IRI、HbA1cの推移(文献8引用抜粋)

TNF- $\alpha$ は脂肪組織からも産生されるが、一般的には単球・マクロファージから産生され、炎症の場において重要な役割を担うサイトカインとして知られる。そこで筆者らは、糖尿病患者に歯周病治療を施すことで、歯周炎症に由来するTNF- $\alpha$ の産生量が低下してインスリン抵抗性が改善し、結果的にHbA1c値が改善するとの仮説を設けて介入研究を行った<sup>7,8)</sup>。その結果、重度の歯周病を発症した糖尿病患者で歯周病治療によって血中TNF- $\alpha$ 濃度が低下し、それに伴ってHbA1c値が改善することが明らかとなった(図3・図4)。同時にインスリン抵抗性の指標であるHOMA-R指数も改善することから、HbA1c値の改善はインスリン抵抗性の改善を介したものであることが明らかとなった。国内外の報告から、歯周病治療によるHbA1cの改善効果は最大1%前後であることが示されている。

**メタボリックシンドロームにおける各種臨床検査値と歯周病感染マーカーとの関連：歯周病原性細菌 *Porphyromonas (P.) gingivalis* に対する抗体価と高感度CRPおよびLDLコレステロール値は正の相関を示す**

2型糖尿病患者を対象とした歯周病治療介入研究では、HbA1cのみならず高感度C反応性蛋白(CRP)値も低下し

ていた<sup>7)</sup>(図5)。CRPの産生臓器は肝臓であり、筆者らは、歯周病は遠隔臓器である肝臓に影響してCRP産生量を変化させる感染症である、という手掛かりを得たことになる。

冠状動脈性心疾患は、2型糖尿病患者における死因の主要な部分を占める。これまで肥満、高血糖や高インスリン血症といった多くの要因が冠状動脈性心疾患の危険因子として捉えられてきた。ちょうど前述の介入研究を行ったころ、急性炎症マーカーとして知られるCRPの値が慢性的に上昇することは、仮にその程度が従来健常域として捉えられてきた範囲内であっても、将来の冠状動脈性心疾患のリスクを増加させるという報告がなされた<sup>9)</sup>。慢性成人性歯周炎患者では、いくつかの歯周病原菌に対する血清IgG抗体価、とりわけ *P. gingivalis* に対する抗体価が上昇し、歯周病治療に伴って減少する<sup>10)</sup>。

筆者らは、比較的大規模な患者群を対象に、メタボリックシンドロームにおける各種臨床検査値と *P. gingivalis* に対する血清IgG抗体価との関連を調べることにした。2型糖尿病患者では、肥満や高血糖がCRP値に影響を与えることが知られている。そこでこの問題を解決するために、心臓血管疾患、虚血性発作、肝障害、腎不全の既往がな

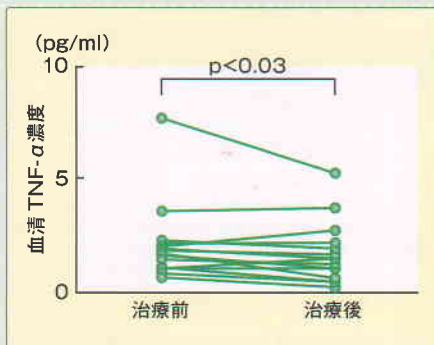


図4 2型糖尿病患者を対象とした歯周病治療前後の血中TNF-α濃度 (文献7引用抜粋)

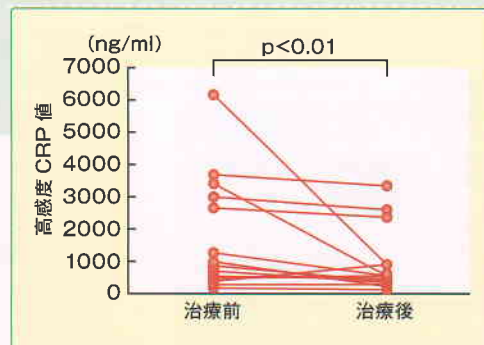


図5 2型糖尿病患者を対象とした歯周病治療前後の高感度CRP値 (文献7引用抜粋)

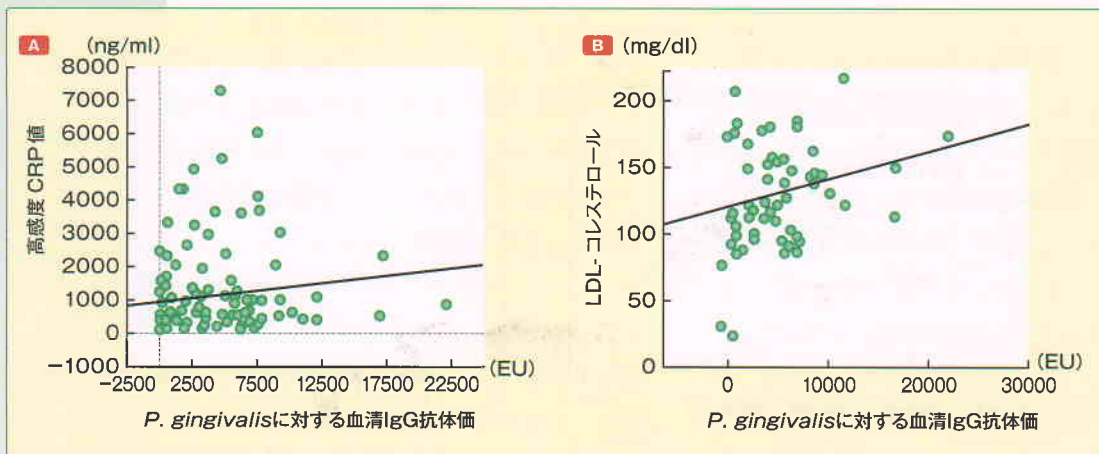


図6 *P. gingivalis* に対する血清IgG抗体価と高感度CRP値(A)およびLDLコレステロール値(B)との関連 (文献11, 12引用抜粋)

く、非肥満で血糖コントロールがきわめて良好な2型糖尿病患者を被験者とした。

対象はインスリン療法を受けておらず、血糖降下薬のみを服用中もしくは食事療法のみで管理されている2型糖尿病患者約130名である。これら被験者のメタボリックシンドロームにおける各種臨床検査値と*P. gingivalis*に対する血清IgG抗体価の関連を調べた。

その結果、*P. gingivalis*に対する血清IgG抗体価と高感度CRP値の間に統計学的に有意な相関があった<sup>11)</sup>(図6-A)。すなわち、歯周炎は、遠隔臓器である肝臓に影響してCRP値を変化させる感染症であることを示すとともに、糖尿病患者の歯周炎は冠動脈性心疾患の危険因子として捉えることができることを示した。さらに、*P. gingivalis*に対する血清IgG抗体価とLDLコレステロール値の間にも、有意な正の相関があった(図6-B)<sup>12)</sup>。

### 歯周病は血糖コントロールに影響を及ぼしうる感染症か

“歯周病の感染が量的にどの程度なのか”という質問をよく受ける。これは、歯周病がインスリン抵抗性に影響を及ぼしうる感染症なのか、という懐疑的な念からの質問であ

ろう。感染の量を客観的に説明することは、その感染がなんであっても困難であろうが、歯周病が「沈黙の病気」と称されるほど微細な慢性炎症であり、自覚症状に乏しいため、その感染の程度を実感しにくいのは事実である。

ヒトにおいて28歯すべてに歯周病と判断される深さの歯周ポケット(5~6mm)を有すると仮定した場合、生体が細菌塊(バイオフィルム)と接する表面積はおおよそ手のひら大の72cm<sup>2</sup>に及ぶと見積られている<sup>13)</sup>。この状況下では、生体組織は病的上皮を介してバイオフィルムに接することになるとともに、恒常的に一過性の菌血症を起こしていると考えられる。もし糖尿病患者で手のひら大の褥創を呈していれば、それは間違いなく治療の対象になるであろう。そして、そのような創が引き起こす炎症は、あるいは血糖コントロールを悪化させるかもしれないという疑念を抱かせる。一方、糖尿病患者では歯周炎が重症化しやすいが、手のひら大の嫌気性菌と常に接するような大きな創を、意外に多くの糖尿病患者が無自覚のうちに有しており、適切な治療を受けないまま放置しているケースがあると考えられる。

歯周病感染に対する全身的な免疫応答性はしばしば観

察される。実際、歯周病に罹患した患者の多くは、歯周病細菌に対するIgG抗体を末梢血レベルで有していることが多く、適切な治療を行うことにより抗体価は低下する<sup>10)</sup>。前述した、筆者らが行った糖尿病患者に歯周病治療を施す介入研究では、血中TNF- $\alpha$ 濃度のみならず、高感度CRP値も低下した(図5)<sup>7)</sup>。さらに、非肥満2型糖尿病患者において歯周病細菌*P. gingivalis*に対する血清抗体価と高感度CRP値との間に有意な正の相関があった(図6)<sup>11)</sup>。

インスリン抵抗性を惹起する微細慢性感染症として当初注目を浴びたのは、クラミジア肺炎や慢性肝炎であった。一方で、歯周病はこれら感染症と同等に、あるいはそれ以上に注目に値するのではなからうか。なによりも、歯周病は糖尿病の「第6の合併症」である。重度の糖尿病罹患患者ほど、歯周炎も重症化しやすい。

また日本では、欧米人のような極度の肥満を呈する患者は少ないが、小太り型の体型で肥満は軽度にとどまるものの2型糖尿病を発症する患者が激増している。こういった背景から、欧米人とアジア人の糖尿病の病態が異なるという論議が巻き起こっている。アジア人における2型糖尿病患者の激増は、欧米と比較して、肥満に加え、微細な慢性感染症に由来するインスリン抵抗性の亢進により説明できる要素が意外に大きいかもしれない。そして、微細な慢性感染症には当然歯周炎が含まれうるものと考えられる。

### 高血糖状態に曝された単球系細胞は、LPS刺激によってより多くの炎症性サイトカインを産生する

歯周病感染が遠隔的に体内で影響しうる研究結果を得た当時、興味深いことに、高血糖下では単球からの炎症性サイトカインinterleukin-6 (IL-6) やTNF- $\alpha$ の遺伝子発現量が増強することが報告された<sup>14)</sup>。筆者らは高血糖に曝された単球/マクロファージが、感染抗原に対して正常血糖状態にあるときとは異なった反応性を示す可能性を考えた。高血糖状態に置かれた単球/マクロファージが、感染抗原に対していかなる反応性を示すのかについてはほとんど知られていなかった。1型糖尿病の主な病因は、膵

臓の $\alpha$ 細胞に対する自己免疫応答であり、これは2型糖尿病の病因とは大きく異なる。しかし、高血糖に曝された単球/マクロファージの挙動は1型糖尿病患者にも当てはまるであろう。

そこで、ヒト単球系細胞株THP-1がLPS刺激で産生する炎症性サイトカインについて、異なる血糖状態での産生量の変化を調べた。その結果、高血糖に曝されたTHP-1は、LPS刺激によって、TNF- $\alpha$ やmonocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)といった炎症性サイトカインをより多く産生することが明らかとなった<sup>15)</sup>。さらに、高血糖状態のヒト単球系細胞株THP-1がLPS刺激で活性化される場合のシグナル伝達分子を、抗体アレイの手法を用いて調べたところ、このTNF- $\alpha$ やMCP-1の高産生性には、細胞内刺激伝達系の1種であるc-Jun N-terminal kinase (JNK)の活性化が関与することも示した<sup>15)</sup>。

### 歯周病治療によって減少するTNF- $\alpha$ 産生量は、単独かつ直接的に血糖コントロールを改善すると説明しうるか

筆者らは、重度の歯周病を発症した2型糖尿病患者に歯周病治療による介入を行った結果、多くの患者でHbA1c値が改善することを明らかにした。同時にインスリン抵抗性の指標であるHOMA-R指数も改善することから、HbA1c値の改善はインスリン抵抗性の改善を介したものであることも明らかとなった。

では、歯周病がインスリン抵抗性を亢進させる分子基盤とはなんだろうか。歯周炎症組織に集積した単球やマクロファージは血中TNF- $\alpha$ の供給源になる、という当初の筆者らの仮説どおり、上述した筆者らの介入研究では、歯周病治療により血中TNF- $\alpha$ 濃度が低下した。TNF- $\alpha$ はインスリン抵抗性を引き起こすため、この事実は興味深かったが、もともと血中TNF- $\alpha$ 量は数pg/mlであり、歯周病治療によって低下する血中TNF- $\alpha$ 量も微量であった(図4)。歯周炎局所から供給されるTNF- $\alpha$ の減少は、確かにインスリン抵抗性を単独かつ直接的に低下させたかもしれないが、得られた結果であるHbA1c値のダイナミックな改善に占める割合はそう大きくないであろう。

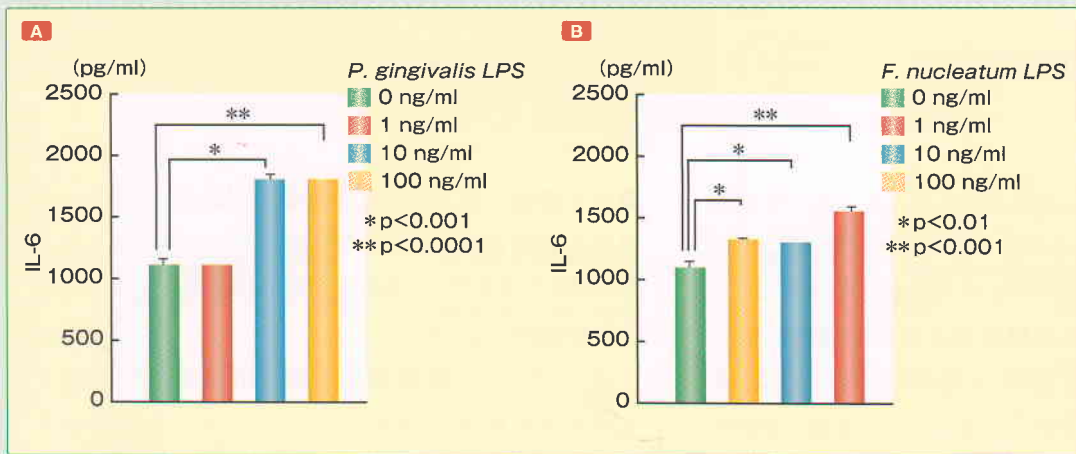


図7 分化したマウス3T3-L1細胞が*P. gingivalis*あるいは*F. nucleatum* LPS刺激で産生するIL-6 (文献15より引用抜粋)  
A: *P. gingivalis* / B: *F. nucleatum*

末梢臓器におけるインスリン抵抗性が、歯周炎局所から供給されるTNF- $\alpha$ 量の減少のみで改善したとは考えづらい。そこで筆者らは、インスリン抵抗性の亢進を説明するにあたり、他組織・細胞との複合的な相加・相乗作用のメカニズムがあるのではないかと考えはじめた。

### 歯周病原性細菌由来LPSは脂肪細胞からのIL-6産生性を亢進させる

肥満患者で蓄積する内臓脂肪組織は、単に脂肪を蓄積する組織ではなく、アディポサイトカインと総称されるさまざまなサイトカインなどの生理活性物質を分泌することが明らかとなっている。このアディポサイトカインを構成するもののうち、炎症性サイトカインは、インスリン抵抗性の亢進にかかわると考えられている。したがって、肥満の改善はインスリン抵抗性の改善ならびに血糖コントロールの改善につながる。

歯周炎は、遠隔臓器である肝臓に影響してCRP値を変化させる感染症であるという事実をつかんだ筆者らは、歯周感染は、たとえば脂肪細胞や肝臓におけるインスリン抵抗性に関与するアディポサイトカイン産生の亢進にかかわるのではないかと考えた。そこで、*in vitro*の実験系において、歯周病菌由来LPSが脂肪細胞からのアディポサイトカインの産生性に影響を及ぼすか検討した。その結果、比較的低濃度であるng/mlオーダーの歯周病菌(*P. gingivalis*あるいは*Fusobacterium nucleatum*由来)のLPSによって、脂肪細胞からのIL-6産生性が亢進した<sup>16)</sup>(図7)。IL-6は肝細胞からのCRP産生を誘導するため、前述の歯周病原性細菌に対する抗体価と高感度CRP値

との間に見いだした正の相関という現象に脂肪細胞が関与している可能性を示唆している。

### 脂肪細胞-マクロファージ相互作用説と歯周病感染：マクロファージと脂肪細胞が低濃度LPS刺激により産生するIL-6およびMCP-1は、共培養下で相乗的に増加する

近年、脂肪組織に多量のマクロファージが集積して脂肪細胞とクロストークを行っている可能性が指摘され、いわゆるマクロファージ-脂肪細胞相互作用説として注目を浴びている<sup>16)</sup>。脂肪組織内に浸潤したマクロファージが脂肪細胞とクロストークし、TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインのみならずMCP-1なども産生し、これによりさらに脂肪組織内へマクロファージが遊走・浸潤する。集積したマクロファージは同様のクロストークを行うことから、インスリン抵抗性を惹起するアディポサイトカインの産生が亢進する悪循環ができあがるという説である。

筆者らはこの説と歯周病との関連を考えた。重症の歯周炎患者では歯周病細菌由来抗原が絶えず血中に入り込み、単球を活性化し、活性化した単球は体内循環を介して脂肪組織に集積する。その結果、脂肪組織中でTNF- $\alpha$ 産生性が亢進するとともに、IL-6が産生される。TNF- $\alpha$ は肝細胞や脂肪細胞におけるインスリン抵抗性に、IL-6は門脈を介して肝臓に流入して肝細胞からのCRP産生に関与しているのではないかと考えた(図8)。実際、歯周病細菌の多くはグラム陰性の嫌気性菌であり、LPSを産生する。

そこで筆者らは、この状況を試験管内で再現するために脂肪細胞とマクロファージの共培養系を確立し、そこに

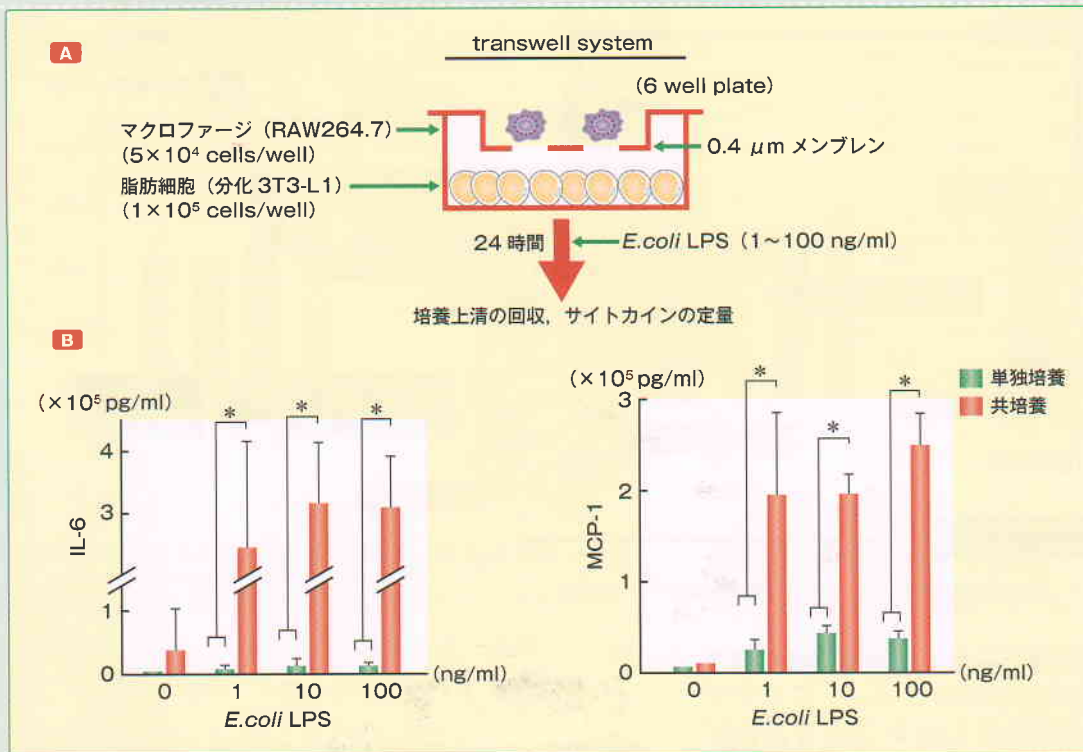


図9 脂肪細胞とマクロファージの共培養系(A)に低濃度のLPSを作用させた際のIL-6およびMCP-1産生(B)(文献17抜粋, 引用改変)

表1 マクロファージと共存する脂肪細胞をLPS刺激した際に発現量の変動が確認された主な遺伝子群(文献18改変)

発現の上昇が確認された遺伝子群	IL-6
	MCP-1
	CXCL1/KC
	SOCS-3
	PAI-1
	kruppel-like factor 5
	toll-like receptor-2
発現の低下が確認された遺伝子群	GLUT-4
	peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator

全身的になら問題をもたない明らかな健康者では、従来健常域と考えられてきたCRPの範囲内であっても、高値を示す者(いわゆる軽微な慢性炎症保有者)ほど、将来的に心筋梗塞を発症する危険性が高いこと、したがって高感度CRPを測定することは心筋梗塞の発症を予知するうえで有用なマーカーとなりうることを示された<sup>22)</sup>。CRPを上昇させる最も一般的な慢性炎症状態は肥満であり、体格指数の上昇はCRPの上昇と相関するといわれる。これは、脂肪組織由来IL-6が肝細胞からのCRP産生を誘導するからであろうと考えられている。前述したとおり、筆者らは実際に歯周病治療を施すことでCRP値が有意に低下することを明らかにした<sup>7)</sup>。そして、歯周病感染のマ

ーカー(抗体価)とCRP値との正の相関を明らかにした<sup>8)</sup>。さらに歯周病原性細菌*P. gingivalis*に対して高い抗体価を示す群(高抗体価群)と健常者と同程度の抗体価を示す群(正常抗体価群)に群別し、2群間で頸動脈の肥厚度(内臓中膜複合体:IMT)を比較したところ、狭窄のない血管壁における平均IMTに有意な差はないものの、最大狭窄部位における狭窄の程度は高抗体価群で2倍以上亢進していることがわかった<sup>23)</sup>。

近年、日本における検討から、高感度CRP値が1 mg/lを超える者では心筋梗塞やそれによる死亡リスクが、低値群に比べて3倍程度上昇することが示された<sup>22)</sup>。重篤な歯周炎による高感度CRPの上昇は、まさにこの範囲での上昇に匹敵する。前述のピマ・インディアンを対象とした疫学研究によっても、歯周病がないか軽度の糖尿病患者に比べて、歯周病が中等度あるいは重度の糖尿病患者では、将来的に虚血性心疾患あるいは糖尿病性腎症による死亡例が有意に増加することが示されている<sup>24)</sup>。筆者らも、歯周病菌に対する抗体価はCRPのみでなく微量アルブミン尿の程度と相関することを示しており、歯周病感染が腎症の進展になんらかの作用を及ぼしている可能性が考えられる<sup>25)</sup>。インスリン抵抗性、CRP値やIMTの上昇

## おわりに：歯周病は老化を促進するか

歯周病と糖尿病あるいは糖尿病合併症との双方向性の関連について、筆者らが行ってきた研究成果を示すとともに、その想定メカニズムを紹介した。

筆者らは脂肪細胞-マクロファージ相互作用説に注目して解析を試み、この培養系に低濃度のLPS刺激を行い、シグナル伝達に関連する分子群の動態をDNAマイクロアレイ法で検討した結果、脂肪細胞においては、TLRを介してNF- $\kappa$ Bの転写因子の影響を受ける遺伝子群の発現が顕著に亢進することを前述した。一方興味深いことに、この実験から、いわゆる長寿遺伝子サーチュイン(sirtuins)

の下流に位置し、個体老化に深くかかわるとされる分子の発現が多大な影響を受ける結果も得た<sup>19)</sup>。これは、軽微な炎症そのものが老化促進因子となる可能性を示唆するものである。

「歯周病は老化を促進する」と述べると、論の飛躍に驚かれるかもしれない。しかし、米国ボルチモアで行われた縦断型老化研究(Baltimore Longitudinal Study of Aging)の結果から、血中インスリン濃度が高い個体、すなわちインスリン抵抗性が強い個体ほど、寿命が有意に短いことが明らかにされている<sup>29)</sup>。糖尿病の重症化を歯周病から論じ、そのメカニズムを突き詰めていくことは、必然的に加齢医学を炎症論から論じるということになるのかもしれない。

### 文献

- 1) Grossi SG *et al.*, J Periodontol. 1997; 68: 713-9.
- 2) Uysal KT *et al.*, Nature. 1997; 389: 610-4.
- 3) Hotamisligil GS *et al.*, Science. 1996; 271: 665-8.
- 4) Paz K *et al.*, J Biol Chem. 1997; 272: 29911-8.
- 5) Rui *et al.*, J Clin Invest. 2001; 107: 181-9.
- 6) Nishimura F *et al.*, J Dent Res. 2001; 80: 1690-4.
- 7) Iwamoto Y *et al.*, J Periodontol. 2001; 72: 774-8.
- 8) Nishimura F *et al.*, J Periodontol. 2003; 74: 97-102.
- 9) Libby P *et al.*, Circulation. 1999; 100: 1148-50.
- 10) Murayama Y *et al.*, Adv Dent Res. 1988; 2: 339-45.
- 11) Nishimura F *et al.*, Diabetes Care. 2002; 25: 1888.
- 12) Nishimura F *et al.*, Horm Metab Res. 2006; 38: 530-5.
- 13) Page RC, Ann Periodontol. 1998; 3: 108-20.
- 14) Devarai S *et al.*, Diabetes. 2005; 54: 85-91.
- 15) Iwata H *et al.*, J Endotoxin Res. 2007; 13: 227-34.
- 16) Yamaguchi M *et al.*, J Dent Res. 2005; 84: 240-4.
- 17) Suganami T *et al.*, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25: 2062-8.
- 18) Yamashita A *et al.*, Obesity. 2007; 15: 2549-52.
- 19) Yamashita A *et al.*, Int J Obese. 2008; 32: 1725-9.
- 20) Bierman EL, Arterioscler Thromb. 1992; 12: 647-56.
- 21) UKPDS Group, Lancet. 1998; 352: 837-53.
- 22) Arima H *et al.*, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28: 1385-91.
- 23) Taniguchi A *et al.*, Metabolism. 2003; 52: 142-5.
- 24) Saremi A *et al.*, Diabetes Care. 2005; 28: 27-32.
- 25) Kuroe A *et al.*, Horm Metab Res. 2004; 36: 116-8.
- 26) Saito T *et al.*, N Engl J Med. 1998; 339: 482-3.
- 27) Shi H *et al.*, J Clin Invest. 2006; 116: 3015-25.
- 28) Suganami T *et al.*, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007; 27: 84-91.
- 29) Roth GS *et al.*, Science. 2002; 297: 811.

### Profile

曾我賢彦 (そが よしひこ)

- 1973年 生まれ
- 1998年 岡山大学 歯学部 卒業
- 2002年 岡山大学大学院 歯学研究科 修了 博士(歯学), 岡山大学 歯学部附属病院 医員(第二保存科)
- 2003年 国立療養所邑久光明園 厚生労働技官 歯科医師
- 2007年 同 歯科医長
- 2008年 岡山大学 医学部・歯学部附属病院(現岡山大学病院) 歯周科 助教, 同 周術期管理センター 歯科部門 部門長 兼任
- 2010年 日本学術振興会特定国派遣研究者(オランダ)(ライデン大学メディカルセンター, Academic Centre for Dentistry in Amsterdam), 現在に至る

西村英紀 (にしむら ふさのり)

- 1960年 生まれ
- 1985年 九州大学 歯学部 卒業, 岡山大学 歯学部附属病院 医員
- 1986年 国立療養所邑久光明園 厚生技官 歯科 医師
- 1988年 岡山大学 歯学部 助手
- 1990年 コロンビア大学 歯学部 留学
- 1993年 同 associate research scientist
- 1995年 岡山大学 歯学部 助手
- 1997年 岡山大学 歯学部附属病院 講師
- 2003年 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 助教授
- 2006年 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 健康増進歯学分野 教授, 現在に至る